

特別講演

記憶のメカニズム：分子・細胞認知学の展開

井ノ口 馨（富山大学・大学院医学薬学研究部・医学部生化学講座）

本講演では「長期記憶形成の分子・細胞メカニズム」について動物モデルを用いて私たちが行ってきた研究のうち、「記憶と神経新生」(Cell, 139, 814-827, 2009)、ならびに「シナプスタグ」(Science, 324, 904-909, 2009)についての最近の研究成果をお話ししたいと思います。また、私たちが何故「記憶の分子メカニズムの研究」を行っているのか、その哲学もお伝えできたらと思います。

生後脳の神経新生と恐怖記憶の処理過程

ヒトを含む多くの動物種において、記憶獲得後、ある種の記憶の想起は、最初は海馬の働きを必要とするが、時間経過に伴い徐々にその海馬依存性が減少する。そして数週間後には海馬の働きを必要とせずに想起できるようになる、すなわち時間経過とともに記憶の依存する脳領域が移行する。しかし、どのような仕組みで記憶が海馬依存的な状態から海馬非依存的な状態へとなるのかについては、これまで分かっていなかった。私たちは海馬における神経新生が記憶形成に果たす役割に着目し、物理的あるいは遺伝子改変技術によって海馬の神経新生が障害されたマウス、対照的に神経新生が促進されたマウスを用いて、恐怖記憶獲得後の記憶処理過程における神経新生の役割について検討した。その結果、海馬における継続的な神経新生の程度に依存して、恐怖記憶が海馬依存的な状態から非依存的な状態へと移行する速度が抑制されたり、逆に加速されたりすることが明らかになった(Kitamura et al, Cell, 2009)。

シナプスタグ

神経細胞にはシナプスが1細胞当たり数千～数万個あり、他の神経細胞と情報のやり取りをしている。一つひとつの神経細胞は多くの記憶に関わっているが、記憶ごとに異なるシナプスを使い分けることで、個々の記憶を混同せずに正確に保存していると考えられている。長期間保存される記憶では、その記憶に対応する特定のシナプスに細胞体から記憶関連たんぱく質が配達されることでそのシナプスの働きの変化が持続し、記憶が正しく長期間保存されると考えられる。ところが、1細胞あたり数多く存在するシナプスのうち、どのような仕組みで特定のシナプスのみに記憶関連たんぱく質を配達し、働かせているのかは分かっていなかった。これを説明するためにシナプスタグ仮説が提唱されているが、タグの実体が不明のうえ、本当にそういう仕組みがあるのか実証されていなかった。

私たちは、記憶関連たんぱく質 Ves1-1S に GFP を融合させることで、神経細胞内における記憶関連たんぱく質の局在を可視化した。この分子の挙動を解析した結果、記憶関連たんぱく質は細胞内全てに配達された後、その時に使用されていたシナプスだけに取り込まれることが明らかになり、仮説が正しいことが実証された(Okada et al, Science, 2009)。さらに、シナプスタグの実体は、シナプス後部のスパインの入り口にあるゲートの開閉であることを発見した。